

出され、砂壤土及び壤土ではそれぞれ 18~20 cm 及び 2~4 cm の画分に 10.9%TAR 及び 25.5%TAR の放射能濃度の極大値が観察された。28~30 cm の位置の残留放射能はそれぞれ 0.08%TAR 及び 0.03%TAR であった。浸出液中には、砂壤土及び壤土では 0.4%TAR 及び 0.06%TAR の微量の放射能が検出された。浸出液中未知画分はシロマジンよりも極性が高まった。

シロマジンの分解物の土壤中移動性は僅かであると考えられた。(参照 26)

5. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-シロマジンを pH 5 (フタル酸緩衝液)、7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液、さらに 0.1M HCl (酸性溶液) 及び 0.1M NaOH (アルカリ溶液) に 100 mg/L となるように加えた後、30、50 及び 70°C で 7~28 日間インキュベートし、シロマジンの加水分解試験が実施された。

シロマジン pH 5、7 及び 9 の各処理区において 28 日後に 97~103%TAR 検出された。シロマジン試験に用いた pH の範囲内で加水分解に対し安定であった。

0.1M HCl では、50 及び 70°C で 28 日後にそれぞれ 81%TAR、8%TAR となり、加水分解が認められた。推定半減期は 50°C で 106 日、70°C で 7.7 日であった。

また、0.1M NaOH では 70°C で加水分解が認められ、28 日後には 79%TAR が検出された。推定半減期は 80 日であった。

加水分解が認められた試験区では、分解物 C 及び分解物 E が検出された。

(参照 27)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水、河川水及びフミン酸溶液)

¹⁴C-シロマジンを滅菌蒸留水、滅菌河川水 (茨城、pH 7.1) 及び滅菌フミン酸溶液 (フミン酸 2.5 ppm、pH 6) に 30 mg/L となるように加えた後、20±1°C でキセノン光 (光強度: 40.2 W/m²、測定波長: 300-400 nm) を蒸留水、河川水では 14 日間、フミン酸溶液では 48 時間連続照射し、シロマジンの水中光分解試験が実施された。

シロマジンの残存率は、滅菌蒸留水中では照射 14 日後でも 98.4% (経過日数 0 の値を 100 とする。以下同じ) であった。分解物 B は検出限界未満であり、光分解が認められなかった。滅菌河川水中では照射 14 日後で 65.2% となり、代謝物 B が 6.0% (シロマジン換算で 7.9%) 検出され、分解が認められた。推定半減期は 24.2 日であった (東京春自然光換算で 125 日)。滅菌フミン酸溶液では光分解がさらに促進され、照射 2 日後には 9.0% 検出され、代謝物 B が 18.7% (シロマジン換算で 24.7%) 生成した。推定半減期は 13.6 時間 (東京春自然光換算で 2.9 日) であった。滅菌河川水及び滅菌フミン酸溶液での主要分解物は B と考えられた。(参照 28)

(3) 水中光分解試験 (池水)

¹⁴C-シロマジンを最大線量 60 kGy のガンマ線照射で滅菌した池水 (スイス国、Mohlin AG、Froschweiher) に 1.76 mg/L となるように加えた後、26±0.6°C でキセノンアーク灯 (光強度: 44.6 W/m²、測定波長: 300-400 nm) を 15 日間連続照射し、

シロマジンの水中光分解試験が実施された。

シロマジンは、滅菌池水中では 15 日間照射後でも 95.0%TAR であり、光分解はほとんど認められなかった。分解物 B が照射 15 日後で 2.4%TAR 検出された。また、ごく微量ではあるが、未知物質及び $^{14}\text{CO}_2$ が検出された。

シロマジンは、滅菌池水中ではほとんど分解されなかった。（参照 29）

6. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土及び沖積・砂壤土を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 8 に示されている。容器内で 30～103 日、圃場では 13～86 日であった。（参照 30）

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期
容器内試験	0.25 mg/kg	火山灰・埴壤土	103 日
		沖積・砂壤土	30 日
圃場試験	210 g ai/ha ×4 回	火山灰・埴壤土	86 日
		沖積・砂壤土	13 日

※容器内試験で純品、圃場試験で 14%水和剤を使用

7. 後作物残留試験

シロマジンを 249 g ai/ha で 3 回散布して栽培したトマトの後作物となるチンゲンサイ、きゅうり及びかぶ（葉、根部）を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。分析法はメタノールで抽出した試料を精製後、HPLC/UV で定量するものであった。

その結果は別紙 3 に示されている。いずれの作物においても定量限界未満 (<0.005 mg/kg) であった。（参照 31）

8. 家畜残留試験

(1) ニワトリ及び鶏卵における残留試験①（56 日間 混餌）

ニワトリ 120 羽にシロマジンを 5 mg/kg の用量で飼料に混入し、56 日間自由摂取させた後に基礎飼料のみを 14 日間与え、家畜残留試験が実施された。

その結果は表 9 に示されている。投与期間中の食用部位における最大残留濃度は、シロマジンが筋肉、肝臓及び卵でそれぞれ、0.08、0.13 及び 0.11 mg/kg であった。代謝物 B は各測定部位で 0.05 mg/kg 未満であった。投与終了後、食肉部位では 1 日

目、卵では2日目以降、シロマジンが検出されなくなった。(参照 32)

表 9 ニワトリ及び鶏卵残留試験成績 (mg/kg)

試料	投与期間中の 最大残留濃度		投与終了後の残留濃度			
			1 日目		2 日目	
	シロマジン	代謝物 B	シロマジン	代謝物 B	シロマジン	代謝物 B
筋肉	0.08	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
肝臓	0.13	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
皮膚	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
卵	0.11	<0.05	0.11	<0.05	<0.05	<0.05

(2) ニワトリ及び鶏卵における残留試験② (28 日間 混餌)

ニワトリ 39 羽にシロマジンとして 5ppm を 28 日間混餌投与し、家畜体内 (9 羽/群) 及び鶏卵 (3 個/時点/群) 残留試験が実施された。

ニワトリ組織及び鶏卵におけるシロマジン残留は表 10 及び表 11 に示されている。

組織においては、投与開始後 14 日及び投与終了後 2 時間に採取臓器のうち脂肪を除く臓器からシロマジンが検出された。投与終了後 1 日には全試料が検出限界 (0.02µg/g) 未満となった。

鶏卵においては、投与開始後 14 日には卵黄及び卵白の全試料から残留が確認されたが、投与終了後 3 日には、卵白の全試料及び卵黄の 3 例中 2 例が検出限界 (0.02µg/g) 未満であった。(参照 97)

表 10 ニワトリ各組織におけるシロマジン残留の平均値 (µg/g)

試料	対象 (1 例/ 3 羽)	投与開始 14 日後	投与終了 2 時間後	投与終了 1 日後	投与終了 3 日後
筋肉	<0.02	<0.02	0.05	<0.02	<0.02
肝臓	<0.02	0.04	0.06	<0.02	<0.02
腎臓	<0.02	0.05	0.08	<0.02	<0.02
脂肪	<0.02	<0.02	<0.02	-	-
小腸	<0.02	0.02、0.02 ※	0.03、0.05 ※	<0.02	<0.02
皮膚	<0.02	0.03、0.04 ※	0.03 ※※	<0.02	<0.02
血漿	<0.02	0.03	0.03、0.05 ※	<0.02	<0.02

- : 分析せず

※ : 3 例中 1 例が検出限界未満 (1 例/3 羽として測定)

※※ : 3 例中 2 例が検出限界未満 (1 例/3 羽として測定)

表 11 鶏卵の卵黄、卵白におけるシロマジン残留の平均値 (μg/g)

採材時点	卵黄	卵白
投与前	<0.02	<0.02
投与開始 14 日後	0.08	0.07
投与終了 0 日後	0.07	0.07
投与終了 1 日後	0.05	0.04
投与終了 3 日後	0.01※	<0.02

※：3 例中 2 例が検出限界未満（1 例/1 個として測定）

(3) ニワトリ及び鶏卵における残留試験③（28 日間 混餌）

ニワトリ 39 羽にシロマジンとして 5ppm を 28 日間混餌投与し、家畜体内（9 羽/群）及び鶏卵（3 羽/群）残留試験が実施された。

ニワトリ組織及び鶏卵におけるシロマジン残留は表 12 に示されている。

組織は、投与終了後 2 時間において採取臓器では脂肪を除く臓器からシロマジンが検出された。しかし、投与終了後 1 日には、全ての組織試料全例で検出限界（0.02μg/g）未満となった。

鶏卵は、投与終了後 2 時間において卵黄及び卵白の全試料から検出されたが、卵白では投与終了後 1 日に全例が検出限界（0.02μg/g）未満となった。卵黄では投与終了後 1~2 日において全例から検出され、3 日には 3 例中 2 例で検出限界（0.02μg/g）未満となっている。（参照 98）

表 12 ニワトリ各組織および鶏卵におけるシロマジン残留の平均値 (μg/g)

試料	対照 (組織 1 例/3 羽、 採卵 1 例/1 個)	投与終了 2 時間後	投与終了 1 日後	投与終了 2 日後	投与終了 3 日後
筋肉	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	—
肝臓	<0.02	0.07	<0.02	<0.02	—
腎臓	<0.02	0.09	<0.02	<0.02	—
脂肪	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
小腸	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	—
血漿	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	—
皮膚	<0.02	0.03 ※	<0.02	<0.02	—
卵黄	<0.02	0.07	0.05	0.03	0.03 ※
卵白	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	—

—：分析せず

※：3 例中 2 例が検出限界未満（組織は 1 例/3 羽、卵は 1 例/個として測定）

9. 作物残留試験

トマト及びナス等の野菜類を用いて、シロマジンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はメタノールで抽出した試料を精製後、HPLC/UV で定量するものであった。

その結果は別紙4に示されている。シロマジンの最高値はしゅんぎく（1回散布）の最終散布7日後における5.02 mg/kgであった。

また、チンゲンサイを用いて、代謝物Bを分析対象化合物として作物残留試験を行った結果、全ての分析値が0.1 mg/kg未満となった。（参照33）

別紙4の作物残留試験の分析値を用いて、シロマジン暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表13に示されている（別紙5参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシロマジンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された作物（チンゲンサイ、ミニトマト、メロン、かぼちゃ、トウガン）を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表13 食品中より摂取されるシロマジンの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	33.0	13.9	26.3	38.6

10. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表14に示されている。（参照81）

表14 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	マウス 雄 3	0, 1000, 2000 ¹⁾	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で、受動性、呼吸困難、鎮静、眼瞼下垂、2000 mg/kg 体重投与群で耳介反射消失。
		ラット 雄 3	0, 2500, 3500 ¹⁾	—	2500	2500 mg/kg 体重以上投与群で、受動性、呼吸困難、鎮静、流涎、紅涙、立毛、3500 mg/kg 体重で下痢、死亡(1/3)。
	ヘキソバルビタール 睡眠	マウス 雄 6	0, 1000, 2000 ¹⁾	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長。
	ペンテトゾール 痙攣	マウス 雄 6	0, 1000, 2000 ¹⁾	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で中程度の抗痙攣作用、痙攣開

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
						始時間延長。	
	ストリキニーネ痙攣	マウス	雄 6	0, 1000, 2000 ¹⁾	2000	—	影響なし。
	自発運動量	マウス	雄 4	0, 1000, 2000 ¹⁾	—	1000	1000 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量抑制。
	体温	ラット	雄 6	0, 2000, 3500 ¹⁾	—	2000	2000 mg/kg 体重以上投与群で体温低下。
		ウサギ	雄 5	1500 ¹⁾	—	1500	1500 mg/kg 体重投与群で体温低下。
呼吸循環器系	血圧	ウサギ	雄 3	500 ²⁾	—	500	10 分以内に 10%、50 分以内に 20% 低下。
	心拍数				—	500	投与直後僅かに増加、その後徐々に減少。
	呼吸数				—	500	投与後から徐々に増加。
自律神経系	摘出回腸	モルモット	雄 2	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL ³⁾	10 ⁻³ g/mL	—	直接作用なし。
	摘出輸精管		雄 4	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL ³⁾	10 ⁻³ g/mL	—	直接作用なし。
	摘出気管		雄 8	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL ³⁾	—	10 ⁻⁵ g/mL	強い弛緩作用あり。
消化器系	腸管運動 (活性炭移動能)	マウス	雄 10	0, 1000 ⁴⁾	—	1000	1000 mg/kg 体重投与群で腸管輸送能抑制。
	胃液分泌	ラット	雄 5	0, 2000, 3500 ¹⁾	—	2000	2000 mg/kg 体重以上投与群で胃液分泌抑制、pH 上昇。
骨格筋	骨格筋	ラット	雄 4	1000 ²⁾	1000	—	影響なし。
血液	血液凝固	ウサギ	雄 7	0, 2000, 3500 ¹⁾	3500	—	影響なし。
	溶血作用	ウサギ	雄 2	0.1, 1, 10 % (W/V) ⁵⁾ (<i>in vitro</i>)	0.1%	1%	1% 以上投与群で 2 時間後に中程度～完全溶血。

1) 検体は 4% CMC で調製し、強制経口投与した。

2) 検体は Tween80 を 0.2% 含む 0.9% 生理食塩水中で希釈調製後、腹腔内投与した。

3) 摘出物を Tyrode 液を満たした 37.5°C のマグナス管に懸垂し、検体を添加した。

4) 検体は Tween80 を 0.2% 含む 0.9% 生理食塩水中で希釈調製後、皮下投与した。

5) 検体を 0.4% の Tween20 を含む生理食塩水中に加え、希釈した。

11. 急性毒性試験

シロマジン原体のラット、マウス及びウサギを用いた各種急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 34~47)

表 15 シロマジンの急性毒性試験結果

投与経路	動物種	LD ₅₀ * (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	1750	1830	動作緩慢、うずくまり、流涎、腹臥、流涙、硬直性痙攣、表皮体温低下、低体重、肺うっ血、腺胃粘膜出血、胃内検体様物質貯留、回腸、盲腸粘膜出血、死亡(雄:1400 mg/kg 体重以上、雌:1820 mg/kg 体重以上)
	SD ラット	3390	3390	沈静化、呼吸困難、眼球突出、湾曲姿勢、粗毛、死亡(雄:3590 mg/kg 体重以上、雌:1670 mg/kg 体重以上)
	SD ラット	4050	3530	活動低下、失調性歩行、瞳孔収縮、下痢、流涎、立毛、多尿、眼瞼下垂、流涎、接触過敏、死亡(雄:3800 mg/kg 体重以上、雌:2500 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	1730	1570	動作緩慢、腹臥、うずくまり、間代性痙攣、低体重、肺うっ血、腺胃粘膜点状出血、胸腺うっ血、胃内検体様物質貯留、死亡(雌雄とも 1390 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	2030	2030	沈静化、呼吸困難、湾曲姿勢、粗毛、腹臥、側臥、死亡(雌雄とも 1000 mg/kg 体重以上)
	Himalayan ウサギ	1470	1470	沈静化、湾曲姿勢、粗毛、振戦、歩行失調、流涎、腹臥、死亡(雌雄とも 2150 mg/kg 体重以上)
経皮	SD ラット	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
	SD ラット	>3100	>3100	鎮静化、呼吸困難、湾曲姿勢、粗毛
皮下	SD ラット	854	869	動作緩慢、うずくまり、流涎、流涙、腹臥、間代性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、胸腺点状出血、皮下出血、皮下淡赤褐色化、検体物貯留、死亡(雄:723 mg/kg 体重以上、雌:868 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	884	830	動作緩慢、腹臥、被毛の汚れ、間代性痙攣、硬直性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、皮下出血、皮下淡赤褐色化、検体物貯留、盲腸粘膜出血、死亡(雌雄とも 781 mg/kg 体重以上)
腹腔内	SD ラット	709	742	動作緩慢、うずくまり、腹臥、流涎、流涙、間代性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、胸腺点状出血、皮下出血、皮下淡赤褐色化、検体物貯留、死亡(雄:610 mg/kg 体重以上、

				雌:823 mg/kg 体重以上)
	ICR マウス	875	845	動作緩慢、腹臥、被毛の汚れ、間代性痙攣、硬直性痙攣、呼吸抑制、低体重、肺うっ血、腺胃粘膜点状出血、死亡(雄:368 mg/kg 体重以上、雌:723 mg/kg 体重以上)
吸入	SD ラット	>3.6 mg/L	>3.6 mg/L	立毛、活動性低下、鼻汁、低体重
	SD ラット	>2.72 mg/L		口周囲湿潤、流涎、呼吸困難、乾燥赤色物質口鼻周囲付着、泌尿器周辺の赤色汚れ

※吸入に関しては LC₅₀

1.2. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤ種ウサギ(雌雄)を用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、シロマジン原体には眼刺激性は認められなかったが、軽度の皮膚刺激性が認められた。(参照 48~49)

Pirbright White 系モルモット(雌雄)を用いた皮膚感作性試験(Optimization 法)、Dunkin-Hartley 系モルモット(雌雄)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)及びHimalayan 系モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施されており、シロマジン原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 50~52)

1.3. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0、30、300、1000 及び 3000 ppm:平均検体摂取量は表 16 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	23	79	232
	雌	2.6	27	88	264

3000 ppm 投与群の雌 1 匹、対照群の雌 2 匹が試験期間中に死亡した。投与群と対照群との間に死亡率の差はみられず、投与群の死亡は偶発的なものと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

投与後の検査で、結膜炎、角膜炎、脈絡膜、網膜変性等が認められたが、発現頻度に用量反応性は認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。

雄において、3000 ppm 投与群で脳比重量¹増加が、1000 ppm 以上投与群で精巣比重量の増加がみられたが、これらの変化は絶対重量に変動がみられないことから体重増加抑制による二次的変化であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

¹ : 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

本試験において、3000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄：79 mg/kg 体重/日、雌：88 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

表 17 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
1000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、30、300、1000 及び 3000 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.17	11.4	36.0	99.7
	雌	1.08	12.0	32.5	95.5

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、3000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄：36.0 mg/kg 体重/日、雌：32.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 54)

表 19 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
1000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体：0、30、300 及び 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 6 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 イヌ 6 ヶ月間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群	30 ppm	300 ppm	3000 ppm

検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.87	9.26	86.6
	雌	0.92	8.81	87.5

試験期間中に、30 ppm 投与群の雄 1 匹が死亡、3000 ppm 投与群の雄 1 匹が切迫と殺されたが、それぞれ胸腔の感染症あるいは敗血症によるもので、投与に関連したものとは考えられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

3000 ppm 投与群雌でみられた心比重量増加は、関連性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、体重増加抑制に伴う二次的变化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で Hb 及び Ht 減少が、3000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (0.87 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (8.81 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 55)

表 21 イヌ 6 ヶ月間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重減少 ・摂餌量低下 ・T.Chol の減少 ・AST の増加 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 ・T.Chol の減少
300 ppm 以上	・Hb 及び Ht 減少	300 ppm 以下毒性所見
30 ppm	毒性所見なし	なし

(4) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた反復暴露吸入 (エアロゾル: 0、55、210 及び 710 mg/m³) による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

検体の投与群において脱毛、呼吸困難、円背位及び自発運動の低下等が認められたが、それらは軽度の徴候であった。その他に、検体吸入による影響は認められなかった。

本試験において、投与群の一般状態に所見が認められたが、その程度から無作用量は 55 mg/m³ であると考えられた。(参照 56)

1.4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800 及び 3500 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 22 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.37	5.74	22.8	97.3
	雌	1.47	6.03	24.6	110

試験期間中に、3500 ppm 投与群で雌 1 匹が肝出血、壊死及び腎壊死により死亡し、200 ppm 投与群で雄 1 匹が脳軟化によりと殺されたが、投与に関連したものではないと考えられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

200 ppm 投与群の雄で Glob 上昇及び A/G 比の減少を伴う血漿タンパクの上昇がみられたが、これらは投与開始前からみられたものであり、毒性学的意義はなく、投与の影響とは考えられなかった。

雌雄とも 3500 ppm 投与群で心臓毒性が認められたが、発現機序は不明であった。しかし、右心房/右心耳でみられた炎症が心全体に拡大する可能性は極めて低く、心不全に至ることはないと考えられた。また、本試験の最高用量群でのみ認められた所見であり、これまでにシロマジン中毒の発生事例は報告されていないことから、ヒトに対して影響を及ぼす可能性はないものと考えられた。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雄で Hb 及び Ht 減少等が、3500 ppm 投与群の雌で Hb 減少、腎尿細管局限性慢性病変及び心筋炎の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (5.74 mg/kg 体重/日)、雌で 800 ppm (24.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 57)

表 23 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 減少 ・TG 及び CK 減少 ・心絶対及び比重量増加 ・慢性心筋炎(3 例) ・腎尿細管限局性慢性病変(2 例) ・骨髄細胞増生(4 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・Cl 及び AST 増加 ・心及び肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・慢性心筋炎(2 例) ・腎尿細管限局性慢性病変(2 例) ・骨髄細胞増生(2 例)
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 及び Ht 減少 ・TP 及び Glob 増加 	800ppm 以下毒性所見なし
200 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、300 及び 3000 ppm :

平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.45	14.7	156
	雌	1.81	18.8	210

死亡率に投与群と対照群では差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

3000 ppm 投与群雌雄で、体重増加抑制に伴う各臓器の比重量増加がみられ、雄では肝、腎及び心、雌で肝及び心絶対重量低減少が認められたが、これらの臓器の比重量増加と考え合わせ、これらの臓器重量減少は体重増加抑制による二次的影響と考えられた。

3000 ppm 投与群雌雄で気管支拡張が高頻度で認められたが、化膿性気管支炎の二次的影響と考えられ、投与に関連したものではないと考えられた。

3000 ppm 投与群の雌で下垂体腺腫及び乳腺腺癌が対照群に対して増加したが、腺腫と腺癌を合計した腫瘍数は対照群と同程度であり、これらの発現頻度は背景データの範囲内であった。3000 ppm 投与群の雄では精巣間細胞腫が対照群に対して増加したが、用量相関性がみられず、発現頻度は背景データの範囲内であった。以上より、下垂体腺腫、乳腺腺癌及び精巣間細胞腫の発現頻度の増加は、検体投与に起因したものではないと考えられた。

本試験において、3000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、300 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (雄: 14.7 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (1.81 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 58)

表 25 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・摂餌量低下
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
30 ppm		毒性所見なし

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 68 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、1000 及び 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 マウス 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.50	126	384
	雌	8.24	164	476

3000 ppm 投与群雌で生存率がやや低かったが、正常範囲内であり、検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

3000 ppm 投与群雄で肝比重量増加がみられたが、体重増加抑制による二次的な影響と考えられた。

1000 ppm 投与群以上の雄で、肺胞大食細胞出現に有意な増加がみられたが、所見の程度には対照群との間で差がなく、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験において、1000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 50 ppm (6.50 mg/kg 体重/日)、雌で 3000 ppm (476 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 59)

表 27 マウス 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm		3000 ppm 以下毒性所見なし
1000 ppm 以上	・体重増加抑制	
50 ppm	毒性所見なし	

15. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、1000 及び 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.97	64.1	228
		雌	2.34	73.0	259
	F ₁ 世代	雄	1.55	51.5	169
		雌	1.94	66.3	202

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

親動物では、P 世代の 3000 ppm 投与群雄で 5/16 例に妊孕性が認められなかったが、F₁ 世代の雄ラットの繁殖能力に影響がみられていないため、検体投与の影響とは考え

られなかった。雌の繁殖能力にはP世代及びF₁世代ともに影響はみられなかった。

児動物では、P世代の3000 ppm投与群雌で肝、腎及び脳絶対重量減少、心及び脳比重量増加、F₁世代の3000 ppm投与群で肝(雄)、腎、心(雌)及び脳絶対重量減少、脳比重量増加がみられたが、これらの変化は体重増加抑制によるものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物では1000 ppm以上投与群のP世代雌雄及びF₁世代雌、3000 ppm投与群のF₁世代雄でそれぞれ体重増加抑制等が認められたので、無毒性量はP世代雌雄及びF₁世代雌で30 ppm(P雄:1.97 mg/kg 体重/日、P雌:2.34 mg/kg 体重/日、F₁雌:1.94 mg/kg 体重/日)、F₁世代雄で1000 ppm(F₁雄:51.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。また、児動物では3000 ppmの雌雄で生後21日までの体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は1000 ppm(F₁雄:64.1 mg/kg 体重/日、F₁雌:73.0 mg/kg 体重/日、F₂雄:51.5 mg/kg 体重/日、F₂雌:66.3 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照60)

表29 ラット2世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	P世代		F ₁ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3000 ppm			・体重増加抑制 ・摂餌量低下	
	1000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	1000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	3000 ppm	・生後4日までの生存率減少		・出産時生存率減少 ・同腹児数減少	
		・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制	・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制	・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制	・出産時体重低下 ・生後21日までの 体重増加抑制
	1000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌25匹)の妊娠6~19日に強制経口(原体:0、100、300及び600 mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で投与初期に赤色の鼻汁が、投与後期に流涎が観察された。また、600 mg/kg 体重/日投与群では、投与初期に赤色の鼻汁及び自発運動亢進が、投与半ばに流涎及び行動性低下が観察された。さらに、300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。いずれの投与群にも胎児死亡率の有意な増加はみられなかった。